

ハービマイシンA誘導体の抗腫瘍活性と脂溶性度との関連

著者	柴田 潔, 薩摩林 貞美
雑誌名	日本歯科大学紀要. 一般教育系
巻	17
ページ	133-139
発行年	1988-03-20
URL	http://doi.org/10.14983/00000337



ハービマイシン A 誘導体の抗腫瘍活性 と脂溶性度との関連

A Relationship between the Antitumor Activity and
the Hydrophobicity of Herbimycin A

歯 学 部 柴 田 潔
薩摩林 貞 美

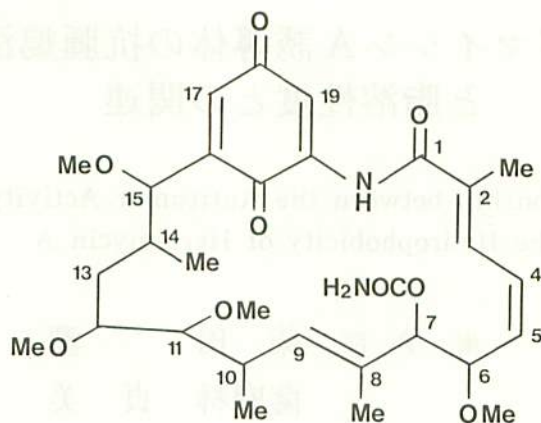
Kiyoshi SHIBATA and Sadayoshi SATSUMABAYASHI

Chemical Laboratory, The Nippon Dental University,
Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, JAPAN

(1987年11月30日 受理)

ハービマイシン A (1) は *Sm. hygroscopicus* AM-3672 の培養液より単離された抗腫瘍活性を示す抗生物質であり、その構造はゲルダナマイシン²⁾ およびマクベシン³⁾ と同様にキノン部分を含む大環状ラクタムでありアンサマイシンと類似している。アンサマイシン系化合物は、抗腫瘍、除草そして抗ウイルスなどの作用をもつ興味深い化合物であるが、溶解性が低くまた強い毒性を示すため、薬剤としてはまだ使用されていない。ハービマイシン A においてもこれらアンサマイシン系化合物と同様の生物活性および性質が認められることから、前報までに示したように種々の化学修飾を行い、活性の上昇また毒性および溶解性の改善などについてさらに検討を加えた⁴⁾。

化学修飾により合成された誘導体 (キノン部のアルキルアミノ体 (2~5)、アンサ鎖部分の酸化体 (6)、そのアルキルアミノ体 (7~9) およびハロゲン誘導体 (10~17)) について、エールリッヒ実験腫瘍細胞における抗腫瘍活性でその活性を評価をしたが、構造上の置換基およびその位置との間で全体的な活性との相関についての知見は得られなかった。上原らの本物質の作用機序に関する報告によれば⁵⁾、1 は細胞内に取りこまれた後、宿主 DNA の二重らせん構造間に配位し立体構造を変化させ、その複製を阻害することにより作用を



Herbimycin A

表すことが判明している。また、ハロゲン誘導体では以上の作用の他に RNA の合成に対しても阻害活性をもつことを報告している。このことから作用点の異なる化合物まで含めた全体的な評価は不可能なことなので、同一の作用部位をもつ化合物についてグループ分けをし、その中で活性の強弱と誘導体の性質との相関を調べた。

結果と考察

上原らの細胞レベルにおいての実験結果では、DNA に対する合成阻害活性は誘導体それぞれについては差がほとんど見られなかった。これは、薬物の性質による生体内での吸収および薬物の分布の違いにより、細胞内への取り込まれ易さが生じ、それが抗腫瘍活性の差として現われるのではないかと考え、それらについて検討した。すなわち、細胞膜との親和性と関係ある化合物の脂溶性度を、逆層系シリカゲルカラム (ODS-1301-N, センシュウ化学社製) を用いる高速液体クロマトグラフィーにて保持時間としてとらえ、ハービマイシン A を指標としてそれぞれを比較した。また、抗腫瘍活性はエールリッヒ腹水腫を用いて薬物未投与群と比較し、抗腫瘍活性の指標である ILS 値 (延命効果) を算出し表 1~3 に示した。

表 1 に示したハービマイシン A のアルキルアミノ誘導体の抗腫瘍活性と高速液体クロマトグラフィーにおける溶出までの保持時間を見てみると、同一の誘導体であっても各濃度によりその ILS 値は大きく異なっている。また、化合物 2 の様に濃度の上昇にともなって活性が低下するもの、化合物 3 の様に上昇するものそれぞれが有り、単にその脂溶性の

表 1 ハービマイシンAアルキルアミノ誘導体の抗腫瘍活性と脂溶性度



No.	Amine	投与量 (mg/kg×5day)	ILS (%)	脂溶性度 (Minute)	比
1	Herbimycin A	5.0 10.0 50.0 100.0 200.0	9 -18 Toxic Toxic Toxic	15.32	1.00
2	(CH ₃) ₂ N—	50.0 100.0 200.0	-2 22 -10	20.80	1.36
3	CH ₂ =CH—CH ₂ —NH—	50.0 100.0 200.0	14 31 98	31.85	2.08
4	 —NH—	50.0 100.0 200.0	6 14 63	13.22	0.86
5	CH ₃ —N  N—	100.0 250.0 500.0	36 5 >41	34.41	2.25

表 2 ハービマイシンA-8,9-エポキシアルキルアミノ誘導体の抗腫瘍活性



No.	Amine	投与量 (mg/kg×5day)	ILS (%)	脂溶性度 (Minute)	比
1	Herbimycin A	5.0 10.0 50.0 100.0 200.0	9 -18 Toxic Toxic Toxic	15.32	1.00
6	8,9-Epoxyherbimycin A	31.5 63.0 125.0 250.0 50.0 100.0 200.0	-6.5 30 93 75.5 51 51 >41	16.81	1.11
7	(CH ₃) ₂ N—	50.0 100.0 200.0	-5 -29 Toxic	8.14	0.53
8	 —NH—	50.0 100.0 200.0	6 114 Toxic	35.28	2.31
9	CH ₃ —N  N—	50.0 125.0 250.0 500.0 1000.0	0 23.5 23.5 105 88	14.32	0.85

表 3 ハービマイシンAハロゲン誘導体の抗腫瘍活性と脂溶性度

No.	Amine	投与量 (mg/kg×5day)	ILS (%)	脂溶性度 (Minute)	比
1	Herbimycin A	5.0 10.0 50.0 100.0 200.0	9 -18 Toxic Toxic Toxic	15.32	1.00
10	6-Cl	31.0 63.0 125.0 250.0	23 95 62 Toxic	18.91	1.24
11	4,5-Di-Cl	31.0 63.0 125.0 250.0	41 28 64 115	31.14	2.03
12	7-OH 19-Cl	31.0 63.0 125.0 250.0	3.7 3.7 16.3 29	23.50	1.54
13	7-OH-8,9-Epoxy 19-Cl	31.0 63.0 125.0 250.0	-23.3 Toxic Toxic Toxic	39.21	2.59
14	19-Br	31.0 63.0 125.0 250.0	-2.7 7.7 10.6 90.2	17.29	1.33
15	8,9-Epoxy 19-Br	31.0 63.0 125.0 250.0	-6.9 -2.7 -14.9 43.6	29.31	1.92
16	7,8-Carbonyl 8,19-Di-Br	31.0 63.0 125.0 250.0	-11.6 -11.6 33.7 23.3	16.33	1.07
17	19-Br N-Ac	31.0 63.0 125.0 250.0	-12.6 -9.3 -14.0 1.4	32.08	2.09

度合だけでは説明できない。そのことより、アルキルアミノ体の抗腫瘍活性の発現開始濃度とみられる100 (mg/kg×5 day) について、保持時間より算出した脂溶性度と抗腫瘍活性の関連をもとめ、図1に示した。

図1に示す様に脂溶性度と ILS 値との間には、アルキルアミノ誘導体だけに限定すれば、直線的な関連が認められ、脂溶性度の増加とともに抗腫瘍活性も上昇している。また、図2に示したハービマイシンA-8,9-エポキシ体のアルキルアミノ誘導体においても同様

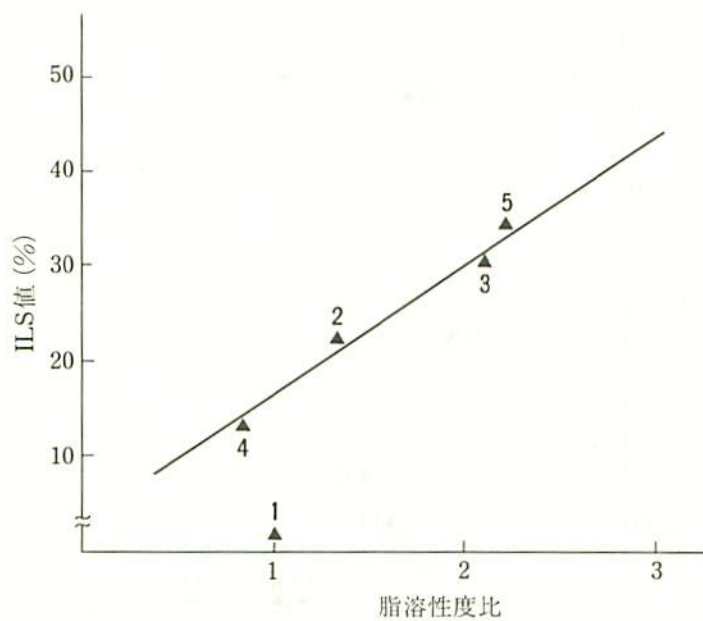


図 1

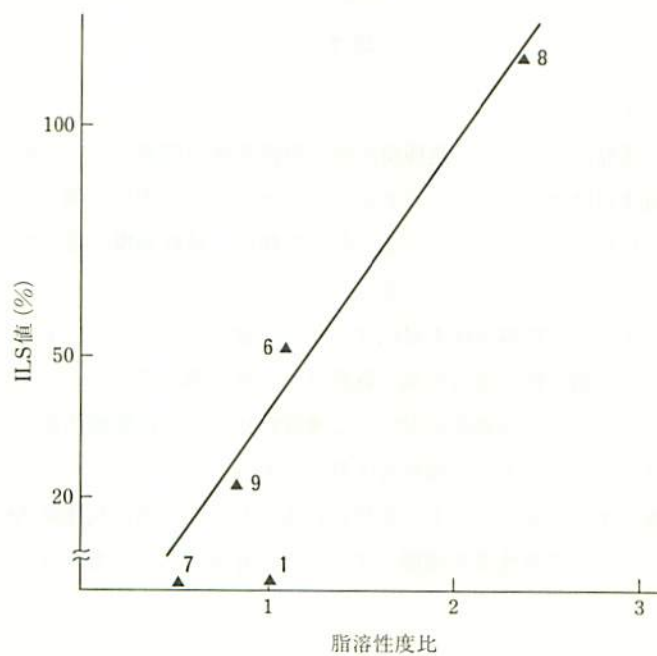


図 2

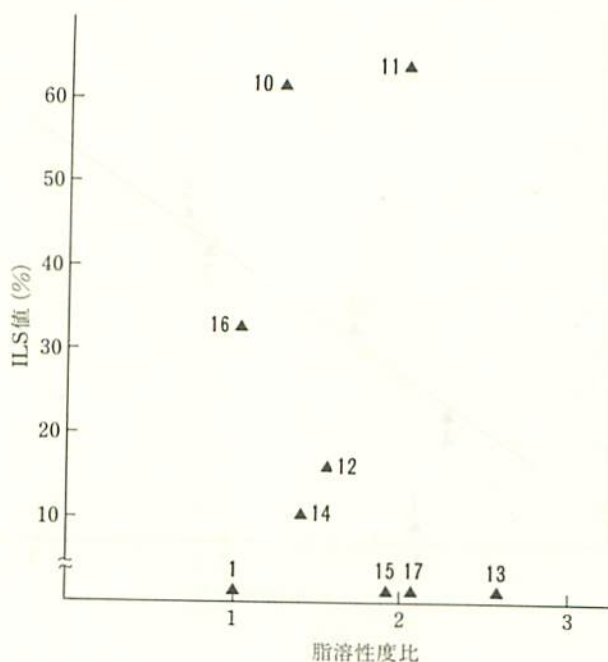


図 3

の傾向がみうけられた。

図3はハロゲン誘導体についての抗腫瘍活性と脂溶性度の関連について示したものであるが、一定の傾向は見出せなかった。これは、ハロゲンの分子内への導入において構造変換が種々の部位にわたっていることと、先に示した様に、活性発現に際しての作用部位が複数存在することによるものと考えている。

これらのことにより、抗腫瘍活性上昇には、キノン部へのアルキルアミノ基の導入についてのみの場合には、脂溶性の度合の高い置換アミノ基を導入することが有力であることが判明した。しかしながら、高濃度においては濃度に比例して抗腫瘍活性が上昇するとはかぎらず、原因は分からないものの毒性も上昇するものもあり、したがって、個々の化合物について再度検討する必要があるものと思われる。しかし、高い抗腫瘍活性化合物の一次スクリーニングとして脂溶性度を指標とすることは有用であると考えられる。

実 験

抗腫瘍活性

エールリッヒ実験腹水腫瘍細胞 (2.5×10^6 個) を実験 0 日にマウス (ddy) の腹腔内に接種した後、種々のハービマイシンA誘導体 ($< 250 \text{ mg/kg}$) を実験 1 日目より 5 日間連続投与した。1 群 5 匹として各薬物及び濃度について平均生存日数 (T) を求め、未投与群の平均生存日数 (C) と比較しそれぞれの ILS 値を算出した。

$$\text{ILS (Increase in Life Span)} = T/C - 100(\%)$$

脂溶性度

逆層系シリカゲルカラム (ODS-1301-N, センシュウ化学社性) を用いる高速液体クロマトグラフィー (溶媒系アセトニトリル: 0.2N-リン酸二水素カリウム = 2:1) にて保持時間を制定しハービマイシンAのそれを基準としてそれぞれを比として表した。

文 献

- 1) Ōmura, S., Y. Iwai, Y. Takahashi, N. Sadakane, A. Nakagawa, H. Ōiwa, Y. Hasegawa & t. Ikai, : J. Antibiotics 32, 255 (1979).
Ōmura, S.; A. Nakagawa & S. Sadakane : Tetrahed. Lett. 1979 : 4323 (1979).
- 2) Sasaki, K.; K. L. Rinehart, Jr., G. Slopmp, M. F. Grostic & E. C. Olson : J. Am. Chem. Soc. 92 : 7591 (1970).
- 3) Tanida, S.; T. Hasegawa & E. Higashide : J. Antibiotics 33 : 199 (1980).
- 4) Ōmura, S.; K. Miyano, A. Nakagawa, H. Sano, K. Komiyama, I. Umezawa, K. Shibata & S. Satsumabayashi : J. Antibiotics 37 : 1264 (1984).
柴田 潔, 薩摩林貞美 : 日本歯科大学紀要, 12 (1983).
柴田 潔, 薩摩林貞美 : 日本歯科大学紀要, 14 (1985).
- 5) Uehara, Y.; M. Hori, T. Takeuchi & H. Umezawa : Jpn. J. Cancer Res. 76 : 672 (1985).